Aus der K. Universitäts-Frauenklinik zu München
(Geh. Hofrat Professor Dr. Döderlein.)

Über das Verhalten der Blutgerinnung unter der Einwirkung der Röntgenstrahlen und der radioaktiven Substanzen.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
gesamten Medizin
verfaßt und einer
hohen medizinischen Fakultät
der
Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Ludwig Schmitt
Schlüsselfeld.

MÜNCHEN 1916.
Druck der Kgl. Hof-Buchdruckerei Kastner & Callwey, München.

Aus der K. Universitäts-Frauenklinik zu München
(Geh. Hofrat Professor Dr. Döderlein.)

Über das Verhalten der Blutgerinnung unter der Einwirkung der Röntgenstrahlen und der radioaktiven Substanzen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfaßt und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ludwig Schmitt
Schlüsselfeld.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MÜNCHEN 1916.
Druck der Kgl. Hof-Buchdruckerei Kastner & Callwey, München.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Geh. Rat Prof. Dr. Döderlein.

Einleitung.

Die Strahlenbehandlung steht in den letzten Jahren unbestritten im Vordergrunde des ärztlichen Interesses. Nachdem man anfänglich die überraschenden, oftmals unsicheren, dem subjektiven Urteil nicht entzogenen und nur durch lange Erfahrung sicherzustellenden therapeutischen Erfolge teils mit Enthusiasmus, teils mit Pessimismus begrüßte, geht man jetzt daran, mehr die biologischen Wirkungen experimentell zu studieren. Besonderes Interesse bietet es, den Einfluß der Strahlen auf das Blut eingehender zu prüfen. Aus der Fülle von positiven Ergebnissen, die manches Rätsel lösen, manches neue stellen, legen zwei durch die Einwirkung radioaktiver Substanzen hervorgerufene Befunde: „eine konstante Veränderung im Blutbild und ein hin und wieder beobachteter Einfluß der Bestrahlung auf die Fermente" den Gedanken nahe, daß auch in dem Blutgerinnungsvorgange Veränderungen auftreten könnten.

Betrachten wir zuvörderst die

Veränderungen im Blutbilde.

Bevor ich auf den eigentlichen experimentellen Teil der Arbeit eingehe, möchte ich das Wichtigste berichten über die bis jetzt gefundenen

Veränderungen des Blutbildes infolge von Röntgenstrahlen und radioaktiven Substanzen. Als Resultat aller Versuche können wir sagen, daß die in vitro mit Röntgenstrahlen angestellten Versuche negativ ausfielen. Die Wirkung der Röntgenstrahlen scheint auszubleiben, sobald man Elemente aus dem Organismus entfernt.

Bordier zeigt, daß frisch entnommenes Blut nach der Bestrahlung nicht die geringste Veränderung der Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins und keine Spur von Methämoglobin aufweist. Unwirksam blieben die R-Strahlen auch auf das Blut in vitro in Hinsicht auf den Beginn der Hämolyse.

Joachim und Kurpjuweit bestrahlten leukämisches Blut in offener Petrischale und fanden weder quantitative noch nennenswerte morphologische Veränderung der Leukozyten.

Benjamin und v. Reuß konnten selbst bei Dosen von 170 H keine Hämolyse von in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Erythrozyten erreichen.

Bei der Einwirkung des Radiums auf Blut in vitro beobachtete London, daß arterielles Blut sich dunkel färbt. Weitere Angaben über Einwirkungen der radioaktiven Substanzen auf Blut in vitro konnte ich nicht finden.

Diese wenigen, kaum merklichen Veränderungen müssen im Gegensatz zu den enormen in vivo auffallen.

Bordier sucht es zu begründen, indem er die biologischen Wirkungen der X-Strahlen abhängig sein läßt von der molekulären Dissoziation,

der Ionisation der Aussendung von Elektronen durch den bestrahlten Körper und auf den besonderen Zustand, indem die Eiweißkörper im lebenden Gewebe vorhanden sind.

Aus der großen Zahl von Versuchen über Beeinflussung der röntgen- und radioaktiven Substanzen auf das Blutbild möchte ich nur die bekanntesten grundlegenden Arbeiten erwähnen.

Heinecke berichtete zuerst über eine Verarmung des Blutes von Leukozyten bei Röntgenbestrahlung der hämatopoetischen Organe. Eingehendere Tierversuche stellten im Jahre 1904 Aubertin und Baujard an. Sie fanden nach intensiver Bestrahlung eine kurzdauernde, aber stark ausgeprägte Leukozytose mit Vermehrung der polynukleären neutrophilen Zellen, der wenige Stunden später ein Leukozytenabfall folgte. Außerdem wiesen sie ein massenhaftes Zugrundegehen von Leukozyten nach. Nach ihrer Meinung wird zunächst eine Emigration der reifen Zellen aus dem Knochenmark ins Blut, ihrem späteren Untergangsort, veranlaßt, sodann eine Zerstörung der jungen unreifen Myelozyten im Knochenmark selbst.

Heller und Linser bestätigten ein Jahr später die Versuche; ihre Annahme, daß sich bei Bestrahlung, infolge des Zerfalls der Leukozyten, das sogenannte Leukozytin bilde, ist nicht haltbar; denn Heinecke konnte Kernzerfall und Phagozytose an Ort und Stelle der Einwirkung nachweisen, Milchner und Mosse eine den Bestrahlungsstellen entsprechende Hyperplasie des Femurmarkes.

Benjamin, Sluka, von Reuß und Schwarz fanden am ersten Tage nach der Bestrahlung: geringes Absinken der Lymphozytenzahl, polynukleäre Ausschwemmung nach 24—36 Stunden, Auftreten großer einkörniger Zellen, am zweiten bis dritten Tage Sinken der Polynukleären, Ansteigen der Lymphozyten und schließlich nach der ersten Woche beginnende Regeneration des Blutbildes. Bei isolierter Blutbestrahlung ging außerdem aus ihren Versuchen mit Sicherheit hervor, daß erstaunlich leicht eine Regeneration erfolgt und das Blutbild schon nach 24 Stunden zum Status quo ante zurückkehrt, während bei Totalbestrahlungen zur Regeneration 7—10 Tage erforderlich sind. Eine interessante Erklärung für das Zustandekommen der Hyperleukozytose nach röntgen- und radioaktiver Bestrahlung geben Benjamin und v. Reuß; sie weisen nach Röntgenbestrahlungen gleichzeitig mit dem Auftreten der Hyperleukozytose Cholin nach, dem gegenüber sich die Leukozyten chemotaktisch positiv zu verhalten scheinen. Bekannt sind auch die Verminderungen der Leukozyten und die Vermehrung der Lymphozyten bei Röntgenologen, Ingenieuren und Personen, die viel den Röntgenstrahlen ausgesetzt waren.

Wir kämen nun zur Wirkung der radioaktiven Substanzen auf das Blutbild. Einen großen Vorteil bieten die radioaktiven Substanzen in ihrer Anwendungsweise gegenüber den Röntgenstrahlen dadurch, daß sie auch durch Inhalation, intravenös, subkutan und per os dem Organismus einverleibt werden können. Bei Injektion von Radiosalzen in den Organismus — Versuch von Brill

und Zehner — steigt die Zahl der roten Blutkörperchen enorm, bis zu 13 Millionen. Eine Schädigung der Erythrozyten wurde aber nicht wahrgenommen, sondern nur eine Reizwirkung auf den Erythrozytenapparat. Gudzent studierte als erster die Unterschiede bei Verabreichung von kleineren und größeren Dosen von radioaktiven Substanzen. Er kommt zu dem Resultat, daß radioaktive Substanzen, in kleinen Dosen dem Körper einverleibt, eine Erhöhung der Zahl der Erythrozyten und der Leukozyten hervorruft. Große Dosen vermindern die Zahl der Leukozyten bezw. bringen sie zum vollständigen Verschwinden. Am empfindlichsten erwiesen sich die Lymphozyten. Zu erwähnen wären auch noch Untersuchungen von Fernau, Schrameck und Zarzycki mit Polonium, einem der Zerfallsprodukte des Radiums, die bei relativ kleinen Dosen (10—40 stat. Einh.) die Leukozytenzahl bei Kaninchen zuerst ansteigen sahen, sodann eine längere, bis zu 30 Tagen andauernde Leukopenie. Bei größeren Dosen (114 stat. Einh.) erfolgte meist ohne früheres Ansteigen eine Abnahme der Leukozyten. Die Zahl der Erythrozyten blieb unverändert. Polonium ist ein α-Strahler, und Chambers und Ruß behaupten, daß der Einfluß der Strahlen auf das Blutbild nur durch diese α-Strahlen bedingt ist.

M. Levy injizierte Radiumbromid, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, ungefähr 2000 Macheeinheiten. Sie fand eine beträchtliche Hyperleukozytose, die nur wenige Tage anhält und der in manchen Fällen eine Leukopenie geringen Grades folgt. Die Zahl der Leukozyten hat ent-

weder 3 Stunden nach der Injektion oder nach 24 Stunden ihren Höhepunkt erreicht.

Wir gehen jetzt über zu den bis jetzt gefundenen

Veränderungen der Fermente durch die Strahleneinwirkung.

Hatten wir schon vorhin hervorgehoben, daß die Hauptwirkung auf das Blutbild hauptsächlich durch die α-Strahlen hervorgerufen werden soll, so wollen wir auch bei Betrachtung der Beeinflussung fermentativer Prozesse unser Augenmerk zunächst auf Versuche richten, in denen ausschließlich β- und γ-Strahlen verwandt wurden, sodann auf solche, bei denen Fermentlösungen der isolierten Emanation ausgesetzt wurden.

London konnte mit β- und γ-Strahlen des Radiums keine Einwirkung auf das Pepsin, Henry und Mayer keine auf das Labferment feststellen. Trypsin blieb nach den drei ebengenannten Autoren unbeeinflußt, während Bergell, Braunstein und Danysz eine Hemmung der Trypsinwirkung konstatierten.

Gegen das autolytische Ferment zeigten sich die negativen β-Strahlen und die durch deren Zusammenprall mit festen Körpern entstehenden γ-Strahlen, sowohl des Radiums wie des Mesothoriums nach den Versuchen von Wohlgemut, Bickel und Mynamie inaktiv. Die β-Strahlen und γ-Strahlen des Mesothoriums zeigten oft überhaupt keinen und in den positiven Fällen einen geringfügigen Einfluß, bald im Sinne einer Aktivierung, bald im Sinne einer Hemmung.

Anscheinend deutlich positiv fielen die Ver-

suche mit der isoliertenRadiumemanation auf Fermente aus. Bekanntlich entsendet die Emanation sowohl beim Radium wie beim Thorium lediglich α-Strahlen. Bergell, Bickel und Braunstein beobachteten eine Verstärkung der Trypsinwirkung und eine Aktivierung des Pepsins durch Radiumemanation.

Löwenthal und Wohlgemut stellten fest, daß durch die Radiumemanation auf die Diastase zunächst eine Hemmung, dann eine Beschleunigung zustande kommt.

Bergell, Minami usw. beobachteten sowohl bei Radium- wie bei Thorium X- und Thoremanation einen begünstigenden Einfluß auf das autolytische Ferment.

Aus diesen Versuchen scheint klar hervorzugehen, daß die positiven α-Strahlen einen intensiven Einfluß auf die Fermenttätigkeit ausüben, während die β- und γ-Strahlen eine unbedeutende Wirkung entfalten.

Da erschien von Gudzent aus dem Radiuminstitut der Kgl. Charité eine aufsehenerregende Arbeit, die fast alle bisherigen Versuche über den Haufen warf. Bei den mannigfaltigen Widersprüchen, die sich in den Resultaten der obengenannten Autoren fanden, prüfte Gudzent einige Fermente auf ihre Beeinflußbarkeit durch radioaktive Substanzen mittels der optischen Methode durch. Die oft im Gegensatz zueinander stehenden bisher gefundenen Resultate glaubte er auf verschiedene Fehlerquellen zurückführen zu können, die einerseits in der Ungenauigkeit der Methode ihren Ursprung haben, andererseits in

der Unreinheit der radioaktiven Substanzen und in der Ungenauigkeit in den Angaben über ihre zur Wirkung gelangenden Konzentration. Unter Ausschluß dieser Fehlerquellen kam er zu folgenden Resultaten:

1. β- und γ-Strahlen radioaktiver Substanzen waren ohne Einfluß auf die Wirkung von Nukleose und Trypsin, wie man auch schon früher gefunden hatte.

2. Die Strahlen des Thorium X und seiner Zerfallsprodukte lassen ebenfalls keinen Einfluß beschleunigender Natur auf den fermentativen Reaktionsverlauf erkennen.

3. Die α-Strahlen der Radioemanation waren ebenfalls ohne Einfluß auf die Fermente, also kein Einfluß von α-, β- und γ-Strahlen auf diese Prozesse.

Sollten diese Versuche unwiderleglich bleiben, so werden wir wieder einmal ein schönes Stück in der Erforschung der biologischen Wirkungen der radioaktiven Substanzen zurückgeworfen; denn wenn die obenerwähnten Befunde auch nur Fragmente darstellen, deren Bewertung bei der komplizierten Wirkung der radioaktiven Substanzen erst eine reichliche Anzahl von nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgearbeiteten Versuchen ermöglichen würde, so hätten sie uns doch einigermaßen die Kenntnisse der Beziehungen der radioaktiven Wirkung zum Fermentprozeß näher gebracht und damit auch eine der aktuellsten Fragen der Strahlentherapie: die Genese vieler durch radioaktive Substanzen herbeigeführter offensichtlicher Heilwirkungen.

Ich kann diesen Abschnitt nicht beschließen,

ohne noch Erwähnung zu tun der Versuche von Neuberg, der durch Radiumbestrahlung an Karzinomen und an tuberkulösem Lungengewebe eine erhebliche Steigerung der Autolyse gesehen hat und sie auf eine Aktivierung der autolytischen Fermente zurückführt.

Bekannt ist ferner noch und von unmittelbar praktischer Bedeutung die Feststellung, daß Mononatrium Urat unter dem Einfluß der Radiumemanation in sehr viel löslichere Körper umgewandelt und dann weiter bis zu CO_2 und Ammoniak zersetzt wird. Im Gegensatz zu diesen Versuchen von Gudzent, wie von Falter und Zehner, stehen die Beobachtungen von Knasse-Lenz und Wiechowsky, die keine Zersetzung der Harnsäure fanden.

Wir mußten auf die Arbeiten über den Einfluß der radioaktiven Substanzen auf die Fermente näher eingehen, da bei der mir gestellten Aufgabe: „Über das Verhalten der Blutgerinnung unter der Einwirkung der Röntgenstrahlen und der radioaktiven Substanzen" eventuell auch fermentative Prozesse mitspielen.

Nach Betrachtung der Befunde der Strahlenwirkung auf zwei wichtige Faktoren der

Blutgerinnung

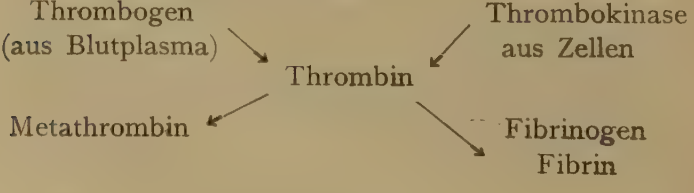
wollen wir auf diese selbst etwas näher eingehen.

Betrachten wir kurz die heutigen Anschauungen über den normalen physiologischen Verlauf der Blutgerinnung, so sehen wir, daß sich hauptsächlich zwei Theorien gegenüberstehen, die eine, als deren Hauptvertreter Alexander Schmidt und Morawitz in Betracht kommen, sieht den

Gerinnungsvorgang als einen fermentativen Prozeß an, die andere, an die sich die Namen Herry und Nolf knüpfen, faßt im Hinblick auf die neueren Ergebnisse der Kolloidalchemie die Blutgerinnung als eine mehr physiologisch chemische Reaktion auf.

Morawitz stellt sich den Gerinnungsvorgang ungefähr folgendermaßen dar:

Für die extravaskuläre Blutgerinnung sind drei Substanzen erforderlich. Das Fibrinogen, das Fibrinferment oder Thrombin und die Neutralsalze der Alkalien. Das Fibrinogen soll auf Grund experimenteller Versuche der Leber entstammen. Das Thrombin entsteht durch das Zusammenwirken mindestens dreier Substanzen des Thrombogens, der Thrombokinase und der Kalksalze. Thrombogen findet sich nur im Blute und in der Lymphe, Thrombokinase kann aus allen Gewebsteilen dargestellt werden, ist ebensowenig wie das Thrombogen gelöst im zirkulierenden Plasma vorhanden, sondern wird durch Zerfall der geformten Zellelemente des Blutes vorzüglich wohl der Blutplättchen außerhalb der Gefäßbahn frei. Geringe Hemmung der Substanzen, die Antitropine, machen die infolge des ständigen Zerfalles sich bildende Thrombokinase unwirksam. Nach einer normalen Gerinnung bleibt ein Teil des Thrombins, das Metathrombin, als unwirksamer Bestandteil zurück. Anschaulicher macht den Gerinnungsvorgang folgendes Schema:



Nach der Nolfschen Lehre ist die Wirkung der thromboplastischen Substanzen keine fermentative, sondern eine additive, das an sich labile Gleichgewicht störende Oberflächenwirkung. Neben dieser Störung glaubt er die Gerinnung hervorgerufen durch Ausfällen kolloidaler Substanzen. Dieser Theorie neigt man zurzeit mehr in Frankreich zu, während bei uns die obengenannten Vorstellungen über die Gerinnung mehr Anklang gefunden haben.

Arbeiten über die Blutgerinnung bei Einwirkung radioaktiver Substanzen.

Bei der kaum mehr zu überwältigenden Literatur über biologische Wirkungen der Röntgenstrahlen und radioaktiver Substanzen muß es uns einigermaßen wundern, wie wenig Angaben wir finden über die Einwirkung dieser Strahlen auf die Blutgerinnung.

Eingehender hat van de Velde die Beeinflussungen des Gerinnungsvorganges durch die Radiumemanation studiert, und zwar sowohl in vitro wie in vivo. Bei seinen Versuchen in vitro konnte er durch Zusatz von Radiumemanation zu Kapillarblut mittels des auch von mir angewandten Bürkerschen Apparates in eindeutlicher Weise, weniger deutlich bei venösem Blut, eine Beschleunigung des Gerinnungsaktes hervorrufen. Ähnlich waren die in vivo gefundenen Resultate. Eine Verkürzung der Gerinnungszeit in kapillarem wie venösem Blut tritt beim Trinken von Radiumemanation in prinzipiell gleicher Weise wie beim Inhalieren auf. Die Verkürzung tritt sofort nach

dem Trinken bzw. Inhalieren auf, hält ungefähr 4—5 Stunden an, während die Emanationsausscheidung in der Atemluft noch länger währt. Bei der subkutanen Injektion von Radiumsalzen bzw. -wasser zeigte sich eine äußerst starke, über 2 Stunden währende Beeinflussung der kapillären Gerinnungszeit, doch hält van de Velde diese Versuche für nicht ganz einwandfrei.

Interessant ist noch eine Versuchsserie, der die Einwirkung von Radiumemanation auf die Gerinnungszeit des Kapillarblutes einer Hämophilie zugrunde liegt. Es läßt sich auch hier der gerinnungsbeschleunigende Effekt deutlich nachweisen. In Anbetracht der Erwägung der zwei Theorien über die Blutgerinnung bringt van de Velde folgende Erklärung:

Vom Standpunkt der Fermentlehre wäre an einen aktivierenden Einfluß durch die Emanation auf den Blutgerinnungsvorgang zu denken, wobei der Radiumemanation die Rolle der sogenannten Thrombokinase zufiele; da weder die Fibrinmengen noch die Konzentration des Blutes sich ändert, ist die Angriffsstelle der Emanation noch hypothetisch und die Untersuchungsresultate vorläufig nur von theoretischem Werte.

Betrachtet man den Gerinnungsvorgang als eine chemisch-physikalische Reaktion, so könnte man die Veränderungen in den gefundenen Resultaten zurückführen entweder auf eine reine Oberflächenwirkung oder auf eine durch Bildung des Emanationsgases hervorgerufene Störung in dem chemisch-kolloidalen Gleichgewichtszustande; ob diese Wirkungen der Radiumemanation auf den Blutgerinnungsvorgang zurückzuführen sind oder

auf die spezifische Strahlenaussendung, lassen später angestellte Versuche sehr zweifelhaft erscheinen. Man konnte mit Inhalation von anderen respiratorischen Gasen im Prinzip dieselben Resultate erzielen wie mit der Radiumemanation.

Von Damarus und Salle wurden Versuche an Kaninchen über die Wirkung des Thorium X auf die Blutgerinnung angestellt. 1,5 ccm durch Herzpunktion gewonnenes Blut wurde in ein Uhrschälchen gebracht und eine feine Nadel solange durch das Blut hindurchgeführt, bis sich ein feiner Fibrinfaden herausziehen ließ. Dieser Zeitpunkt wurde als Gerinnungsanfang geführt, das Uhrschälchen nun bedeckt und als zweiter Augenblick der der völligen Gerinnung bestimmt.

In 13 Versuchen zeigte sich nach Thoriuminjektion stets eine erhebliche Verlangsamung der Gerinnung, die in ihrer Intensität etwa den Intoxikationserscheinungen parallel ging. Die Verlangsamung betraf vor allem den Zeitpunkt der vollendeten Gerinnung; ein Vergleich mit dem morphologischen Blutbefunde ergab, daß einer erheblichen Verlangsamung der Gerinnung besonders niedrige Leukozytenwerte entsprechen, und man hatte den Eindruck, als ob in diesem Stadium wenigstens in einigen Fällen die Menge der Blutplättchen verringert war.

Gudzent bringt eine kurze Bemerkung, daß kleine Dosen radioaktiver Substanzen eine Verringerung der Blutgerinnungszeit, große eine Erhöhung der Blutgerinnungszeit verursachen.

Helber und Linser fanden das Blutgerinnungsvermögen unbeeinflußt.

Damarus stellte interessante Versuche mit der Wohlgemutschen Methode an. Er bestimmte das in dem zu untersuchenden Blut enthaltene Fibrinferment und das Fibrinogen gesondert. Thorium X wurde subkutan Kaninchen verabreicht und vor und nach einer Thorium X-Injektion Gerinnungsbestimmungen vorgenommen. Eine wesentliche Beeinflussung des Fibrinogens ergab sich in keinem Falle; dagegen zeigte sich in sämtlichen Fällen eine Abnahme des Gerinnungsfermentes. Es schien auch bei den Versuchen der Grad der Fermentschädigung ungefähr parallel der den Versuchstieren einverleibten Thoriummenge zu gehen.

Grineff stellte ähnliche Versuche an, kam aber zu anderen Resultaten. Er stellte fest, daß die Lösung von Thorium X in einer Mischung von Fibrinogen und Fibrinferment in bestimmten Quanten beigemengt, auf beide Gerinnungsfaktoren einen zwar geringen, aber doch bemerkbaren Einfluß ausüben.

Versuche an drei mit Thorium X injizierten Hunden führten zu dem Resultat, daß nach einer einmaligen Injektion der Gehalt des Blutes an Fibrinferment und Fibrinogen schwankt und daß nach wiederholter Injektion beide Gerinnungskomponenten mehr oder weniger vermehrt sind.

Grineff glaubt die Ursache der Divergens seiner Untersuchungsresultate gegenüber denen von Damarus mit der verschiedenen Dosierung und der Verschiedenheit der Tierart begründen zu können.

Überblicken wir nochmals kurz die bis jetzt

gefundenen, für meine Arbeit in Betracht kommenden Ergebnisse, so finden wir, kaum widersprochen, eine Beeinflussung des Blutes mit Röntgenstrahlen und radioaktiven Substanzen im Sinne einer anfänglichen Hyperleukozytose mit folgender Leukopenie, dann aber eine Menge von Widersprüchen in Hinsicht auf die Einwirkung radioaktiver Substanzen auf fermentative Prozesse und verschiedene, sich zum Teil auch widersprechende Befunde über Einwirkungen auf die in ihrem Wesen noch nicht geklärte Blutgerinnung.

Man kann sich leicht denken, daß mir beim Studium der Literatur bei dieser Unzahl von oft ungeklärten Widersprüchen so manchmal meine Hoffnung schwand, etwas Positives zu finden, und ich hatte mich schon mit dem Gedanken vertraut gemacht, in dem Befunde eines negativen Resultates auch etwas zur Klärung der umstrittenen Fragen beizutragen.

Meine Versuche stellte ich an mittels des von Bürker angegebenen Apparates. Kurz sei die Methode mitgeteilt:

Der Tropfen Blut, dessen Gerinnungszeit bestimmt werden soll, wird in dem Hohlschliff eines Objektträgers zu einem dort befindlichen Tropfen Wasser gebracht. Um den Objektträger unter konstanter Temperatur zu halten, liegt er auf einem Konus aus Kupferblech, der einer entsprechenden Hartgummischeibe aufsitzt. Im Grunde der konischen Vertiefung ist aus dem Hartgummi ein viereckiges Stück ausgesägt, so daß dort das Kupferblech sichtbar wird. Ein viereckiges Hartgummistück mit rundem Ausschnitt kann auf das Glasstück so aufgelegt werden, daß es dieses mit

Ausnahme des Hohlschliffes und seiner nächsten Umgebung zudeckt. Über den Hohlschliff wird noch ein Deckel aus Hartgummi gebrückt. Auf diese Weise ist das Glasstück und damit das im Hohlschliff befindliche verdünnte Blut nach oben und seitlich von schlechten Wärmeleitern umgeben, sitzt aber mit der Unterfläche dem guten Wärmeleiter Kupfer auf. Der Kupferkonus taucht im Wasesr ein, dadurch daß die Hartgummischeibe auf den oberen Rand eines mit Wasser gefüllten zylindrischen Gefäßes aus Messing aufgesetzt ist. Die Hartgummischeibe kann mit Hilfe eines Griffes auf dem Messinggefäß gedreht werden. Bei der Drehung rühren drei auf der Unterfläche der Hartgummischeibe in einiger Entfernung vom Kupferkonus angebrachte Schaufeln das Wasser durch. Das Messinggefäß ist also nach oben durch die Hartgummischeibe und seitlich durch eine ringsum befestigte Filzplatte vor nicht gewünschter Wärmeabfuhr und Wärmezufuhr geschützt. Mittels eines Gasbrenners kann das Gefäß auf einer bestimmten Temperatur erhalten werden. Um genau einen Tropfen von konstanter Größe ausgekochten destillierten Wassers in den Hohlschliff zu bringen, hat man einen Erlenmeyerkolben, in dem eine im allgemeinen etwa 5 mm, an der Spitze etwa 1 mm weite Pipette eintaucht, die mit einem Gummihütchen versehen ist, auf dessen Druck sich ein gleich großer Tropfen Wasser in den Hohlschliff entleert.

Ein Versuch zur Ermittlung der Blutgerinnungszeit spielt sich kurz folgendermaßen ab:

Das in dem zylindrischen Messungsgefäß befindliche Wasser wird auf 25° C gebracht, dann

wird der Hohlschliff des Glasstückes mit Wasser abgespült und mit reinem Alkohol, den man auf ein feines Tuch gebracht hat, abgewischt, alsdann kommt in die Mitte des Hohlschliffes ein Tropfen des destillierten Wassers aus dem Erlenmeyerkolben, darauf legt man den Hartgummideckel auf und wartet 5 Minuten, damit der Tropfen Wasser die Temperatur des im Messinggefäße befindlichen Wassers annimmt. Mit dem Franckschen Instrumente wird ein Tropfen Blut aus der Fingerkuppe entnommen, in den Hohlschliff einfallen lassen und der Deckel sofort wieder aufgesetzt. Nach der ersten halben Minute dreht man die Hartgummischeibe um 45°, hebt den Deckel ab, geht mit dem Knöpfchen eines gereinigten Glasfadens in die Mitte des im Hohlschliff befindlichen Blutwassertropfens ein und beschreibt fünf Spiraltouren, um Blut und Wasser zu mischen. Der Deckel wird sofort wieder aufgesetzt.

Nach der zweiten halben Minute dreht man die Hartgummischeibe wieder um 45°, zieht den Glasfaden durch den Blutwassertropfen, nach der dritten halben Minute wieder, und zwar solange, bis man das erste Fibrinfädchen aus dem Blutwassertropfen herauszieht. Unter normalen Verhältnissen setzt die Gerinnung nach 5 Minuten ein.

Viele Vorversuche waren nötig, um einwandfreie Ergebnisse zu erhalten, da die Methode trotz ihrer Einfachheit ein nicht geringes Maß von Übung und Erfahrung verlangt.

Meine Untersuchungen über Einwirkung der Röntgenstrahlen und der radioaktiven Substanzen auf die Blutgerinnung wurden ausgeführt an

40 Patientinnen. Insgesamt nahm ich, abgesehen von vielen Vorversuchen, gegen 170 Blutproben vor. Von den 40 Fällen sind 10 Röntgenfälle und 30 Radiummesothoriumfälle. Zunächst sollen die Röntgenprotokolle folgen:

1. Versuche über Einwirkung der Röntgenbestrahlung auf Blutgerinnung.

Protokoll 1. Franziska W., 50 Jahre. Klimakt. Blutungen.

21. VI. G. Z. 5½ Min.
22. VI. „ 5½ „
23. VI. „ 5½ „
24. VI. „ 5½ „
26. VI. bekam 62 X.
27. VI. 10—11½ Uhr 200 X.
27. VI. 12 Uhr G. Z. 7 Min.
29. VI. 11 Uhr a. m. „ 5½ „
29. VI. „ 5½ „
30. VI. „ 5½ „
2. VII. 2 Uhr p. m. „ 5½ „

Protokoll 2. Walburga E., 45 J. Metropathie.

24. VI. 7 Uhr p. m. G. Z. 6 Min.
25. VI. 3 Uhr p. m. „ 5½—6 Min.
26. VI. 4 Uhr p. m. bis 6 Uhr 185 X
27. VI. 11 Uhr a. m. G. Z. 8½ Min.
27. VI. 11½ Uhr 70 X.
28. VI. 10 Uhr a. m. „ 8 „

Protokoll 3. Marie H., 46 Jahre. Menorrh., Metropathie.

29. VI. 12 Uhr G. Z. 5½ Min.
1. VII. 11—12 Uhr 82 X.
1. VII. 2½ Uhr p. m. G. Z. 6½ „

1. VII. ab 4 Uhr 54 X.
1. VII. 8¾ Uhr p. m. G. Z. 7½ „
2. VII. 11 Uhr a. m. „ 7 „

Protokoll 4. Käthi H., 46 Jahre. Myom.
29. VI. 11 Uhr a. m. G. Z. 5½ Min.
1. VII. 12—1 Uhr 120 X.
1. VII. 2¾ Uhr p. m. G. Z. 6½ „
1. VII. ab 4 Uhr 116 X.
1. VII. 9 Uhr p. m. G. Z. 8 „
2. VII. 12 Uhr „ 5½ „
3. VII. 3 Uhr p. m. „ 4½ „
4. VII. 2 Uhr p. m. „ 5½ „

Protokoll 5. Marie B., 41 Jahre. Klimakt. Blutungen.
29. VI. 7 Uhr p. m. G. Z. 5½ Min.
7. VII. 4—7 Uhr p. m. 206 X.
7. VII. 8½ Uhr p. m. G. Z. 5 „
8. VII. 11 Uhr a. m. „ 4 „

Protokoll 6. Apollonia L., 44 Jahre. Myom.
Seit 6. V. 3 mal bestrahlt = 644 X.
5. VII. G. Z. 5½ Min.

Protokoll 7. Marie L., 47 Jahre. Menorrh. Metropathie.
5. VII. 3 Uhr p. m. G. Z. 5 Min.
6. VII. 10—1 Uhr 190 X.
6. VII. 2 Uhr p. m. G. Z. 7½ Min.
6. VII. 9 Uhr p. m. „ 3/½ „ ?

Protokoll 8. Marie P., 44 Jahre. Myom.
Seit 17. III. 4 Serien = 1123 X.
3. VI. 358 X.
6. VII. 10 Uhr a. m. G. Z. 6 Min.

6. VII. 10—1 Uhr 215 X.
6. VII. 1 Uhr p. m. G. Z. $5^1/_2$ Min.
7. VII. 5 Uhr p. m. „ 4 „
7. VII. 3 Uhr p. m. „ $3^1/_2$ „
9. VII. 2 Uhr p. m. „ 5 „

Protokoll 9. Sch. Th., beschäftigt sich seit 2 Jahren mit Röntgenstrahlen, ist oft den Strahlen ausgesetzt.

13. VII. G. Z. 6 Min.

Doktor G., früher viel den Röntgenstrahlen ausgesetzt, seit 2 Monaten wegen guter Isolation weniger.

13. VII. G. Z. 5 Min.

Als Überleitung möchte ich Protokoll 10 bringen, eine Patientin, die 11 mal vaginal mit Röntgenstrahlen bestrahlt wurde, vom 23. IV. bis zum 22. V. Es wurden 2090 X verabreicht.

Protokoll 10. Anna H., 58 Jahre. III. Gruppe.

10. VII. 11 Uhr a. m. G. Z. 4 Min.
10. VII. $11^1/_2$ Uhr a. m. Einl. v. 50 mg Rad.
11. VII. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
11. VII. 10 Uhr a. m. G. Z. $6^1/_2$—7 Min.
12. VII. 3 Uhr p. m. „ $4^1/_2$ Min.

Resulat: Bei der Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Blutgerinnung treten Veränderungen auf im Sinne einer Verlangsamung kurz nach der Bestrahlung. Außerdem inkonstante Veränderungen, sowohl im Sinne einer Verkürzung, als auch einer Verzögerung der Gerinnungszeit.

Protokoll 10 zeigt, daß eine öftere Einwirkung von Röntgenstrahlen eine Verzögerung in der Blutgerinnung herbeiführt.

2. Einwirkung der Radium- und Mesothoriumstrahlen auf die Blutgerinnung.

Bei den Versuchen erachtete ich es für nötig, das Alter der Patientinnen, bei den schon bestrahlten neben der Zahl der Einlagen Dauer und Menge der Substanzen, ausgedrückt in Milligrammstunden (mgst.), anzugeben, insbesondere den Datum und die Dauer und Größe der letzten Einlage. Zu einer weiteren Angabe über die verschiedenen Gruppen sei bemerkt, daß alle Karzinomkranke in der Döderleinschen Klinik, je nachdem der Krankheitsprozeß vorgeschritten ist, in vier Gruppen eingeteilt werden, von denen

Gruppe I die prognostisch günstigste,
„ II die weniger günstige,
„ III die ungünstige und
„ IV die aussichtslose

darstellt.

Protokoll 11. Frau Marie W., 52 J. II. Gruppe.

10. VI. G. Z. 5½ Min.
17. VI. 11 Uhr a. m. 50 mg Radium.
18. VI. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
18. VI. 4 Uhr p. m. G. Z. 6 Min.
19. VI. 9 Uhr a. m. „ 6½ Min.
20. VI. 10 Uhr a. m. „ 5 „
21. VI. „ 5 „
22. VI. „ 5 „
10. VII. 11 Uhr a. m. „ 4½ „
11. VII. 7 Uhr p. m. 55 mg Mesothorium.
12. VII. 11 Uhr a. m. G. Z. 6 Min.
13. VII. 8 Uhr a. m. Einlage entfernt.
13. VII. 9½ Uhr a. m. G. Z. 6 Min.

Protokoll 12. Frau Fanny H., 43 Jahre.

20. VI. 11 Uhr a. m. G. Z. 5½ Min.
21. VI. 11 Uhr a. m. 55 mg Mesothorium.
21. VI. 12 Uhr G. Z. 6 Min.
22. VI. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
22. VI. 12 Uhr G. Z. 6½ Min.
23. VI. 2 Uhr p. m. „ 5½ „
24. VI. 6 Uhr p. m „ 5½ „
25. VI. 12 Uhr „ 5½ „

Protokoll 13. Therese L., 54 Jahre. II. Gruppe.

1. VII. 12 Uhr G. Z. 6 Min.
3. VII. 10 Uhr a. m. 50 mg Mesothorium
3. VII. 12 Uhr G. Z. 6 Min.
4. VII. 7 Uhr p. m. „ 7½ Min.
5. VII. 12 Uhr „ 7 „
6. VII. 12 Uhr „ 6 „
8. VII. 10½ Uhr 55 mg Mesothorium.
8. VII. 1 Uhr p. m. G. Z. 5½ Min.
9. VII. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
9. VII. 10 Uhr a. m. G. Z. 5½ Min.

Diese drei Protokolle berichten über noch nicht behandelte Patientinnen. Wir sehen meist am Tage nach der Einlage eine Verzögerung in der Gerinnungszeit.

Protokoll 14. Elise H., 56 Jahre. I. Gruppe.

Seit 1. IV. 4 Einlagen = 6895 mgst.-Rad.-Mes.
10. VI. 50 Rad. 23 Stunden lang.
1. VII. 9 Uhr a. m. G. Z. 5 Min.
1. VII. 11 Uhr a. m. 50 mg Mesothorium.
2. VII. 10 Uhr a. m. Einlage entfernt.
2. VII. 9 Uhr p. m. G. Z. 7½ Min.
3. VII. 10 Uhr a. m. „ 7 „
4. VII. 11 Uhr a. m. „ 5½ „

Protokoll 15. Therese G., 54 J. III. Gruppe.

Seit 29. IV. 3 Mesoth.-Einl. = 6090 mgst.
14. VI. 55 mg Mesothorium 20 Stunden.
2. VII. 11 Uhr a. m. G. Z. 6 Min.
2. VII. 11½ Uhr 55 mg Mesothorium.
3. VII. 8 Uhr a. m. Einlage entfernt.
3. VII. 11 Uhr a. m. G. Z. 8 Min.
4. VII. 11 Uhr a. m. „ 6½ Min.
5. VII. 11 Uhr a. m. „ 6 „

Protokoll 16. Anna Z., 49 J. II. Gruppe.

Hat seit 5. I. 10030 mg Mesothorium. Versuche wegen schwieriger Blutentnahme unsicher.
2. VII. 12 Uhr 50 mg Mesothorium.
2. VII. 12½ Uhr p. m. G. Z. 5½ Min.
3. VII. 9 Uhr p. m. „ 5½ „
3. VII. 10 Uhr a. m. Einlage entfernt.
3. VII. 12 Uhr G. Z. 6½ Min.

Protokoll 17. Ottilie H., 45 J. II. Gruppe.

Hatte seit 17. IV. 4 Einl. = 7090 Rad.-Mes.
14. VI. 55 mg Mesoth. 23 Stunden lang.
6. VII. 8 Uhr a. m. G. Z. 6½ Min.
6. VII. 10 Uhr a. m. 55 mg Mesothorium.
6. VII. 7½ Uhr p. m. G. Z. 5 Min.

Protokoll 18. Elise N., 48 Jahre. III. Gruppe.

Seit 11. I. 6 Rad.-Einl. = 7750 mg Radium.
19. V. 50 mg Radium 21 Stunden.
21. VII. 11 Uhr a. m. G. Z. 6 Min.
21. VII. 11½ Uhr 50 mg Mesothorium.
3. VII. 8 Uhr a. m. Einlage entfernt.
3. VII. 8 Uhr a. m. G. Z. 6½ Min.
4. VII. 3 Uhr p. m. „ 6 „

Protokoll 19. Euphrosine G., 45 J. Gruppe ?
23. VI. 50 mg Radium 23 Stunden.
19. VI. 100 mg Mesothorium 20 Stunden.
4. VII. 7 Uhr p. m. G. Z. 6 Min.
6. VII. 10 Uhr a. m. 50 mg Radium.
6. VII. 5 Uhr p. m. G. Z. 4½ Min.
7. VII. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
7. VII. 1 Uhr p. m. G. Z. 6 Min.
8. VII. 3 Uhr p. m. „ 5½ „
9. VII. 7 Uhr p. m. „ 5 „
10. VII. 10½ Uhr a. m. 100 mg Mesothor.
10. VII. 11 Uhr a. m. G. Z. 4 Min.
11. VII. 9½ Uhr a. m. Einlage entfernt.
11. VII. 3 Uhr p. m. G. Z. 4½ Min.
12. VII. „ 6 „

Protokoll 20. Kreszenz B., 50 J. Rezidiv.
9. VI. 50 mg Radium 38 Stunden.
15. VI. 50 mg Radium 22 Stunden.
10. VII. 11 Uhr a. m. G. Z. 5 Min.
10. VII. 11½ Uhr a. m. Einlage 50 mg Mes.
11. VII. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
11. VII. 10 Uhr a. m. G. Z. 6 Min.
12. VII. 11 Uhr a. m. „ 7 „
13. VII. 10 Uhr a. m. „ 6 „

Protokoll 21. Mathilde P., 40 J. III. Gruppe.
Seit 23. II. 8 Einl. = 10050 mgst. Radium.
23. VI. 50 mg Radium 20 Stunden.
6. VII. 9 Uhr a. m. G. Z. 6½ Min.
6. VII. 10 Uhr a. m. 10 mg Mesothorium.
6. VII. 7½ Uhr p. m. G. Z. 3½—4 Min.
7. VII. 8 Uhr a. m. Einlage entfernt.
7. VII. 5 Uhr p. m. G. Z. 7½ Min.
9. VII. 8 Uhr p. m. „ 5½ „

Protokoll 22. Therese Sch., 53 J. III. Gruppe.
Hatte seit 23. V. 2 Einlagen.
3. VI. 105 mg Mesothorium 22 Stunden.
6. VII. 11 Uhr a. m. G. Z. 6 Min.
6. VII. 11½ Uhr a. m. 55 mg Mesothorium.
6. VII. 8 Uhr p. m. G. Z. 5 Min.

Protokoll 23. Julie M., 48 Jahre. I. Gruppe.
Seit 28. I. 4 Einl. = 8050 mg Rad.-Mesoth.
22. IV. 85 mg Mesothorium 22 Stunden.
30. VI. 10 Uhr a. m. G. Z. 6½ Min.
30. VI. 10½ Uhr a. m. 50 mg Radium.
30. VI. 3 Uhr p. m. G. Z. 5 Min.
30. VI. 7 Uhr p. m. „ 4½ Min.
1. VII. 8 Uhr a. m. „ 7½ „
1. VII. 11½ Uhr a. m. Einlage entfernt.
1. VII. 12½ Uhr G. Z. 6½ Min.
2. VII. 3 Uhr p. m. „ 5¾ „
4. VII. 10 Uhr a. m. 55 mg Mesothorium.
5. VII. 5 Uhr p. m. G. Z. 5½ Min.
5. VII. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
5. VII. 11 Uhr a. m. G. Z. 6 Min.

Protokoll 24. Barbara S., 47 J. II. Gruppe.
Seit 5. V. 3 Einlagen 6030 mgst. Mesothor.
8. VI. 105 mg Mesothorium 18 Stunden.
30. VI. 9½ Uhr a. m. G. Z. 6 Min.
30. VI. 10 Uhr a. m. 50 mg Mesothorium.
30. VI. 7 Uhr p. m. G. Z. 4 Min.
1. VII. 8 Uhr a. m. Einlage entfernt.
1. VII. 8½ Uhr a. m. G. Z. 5 Min.

Protokoll 25. Rosa R., 54 Jahre. II. Gruppe.
Seit 30. III. 4 Einl. 7595 mgst. Rad.-Mesoth.
26. V. 55 mg Mesothorium 24 Stunden.
27. VI. 9 Uhr a. m. 50 mg Mesothorium.

27. VI. 11 Uhr a. m. G. Z. $7^1/_2$ Min.
28. VI. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
28. VI. 11 Uhr a. m. G. Z. 7 Min.

Protokoll 26. Sophie H., 55 Jahre. II. Gruppe.
Hat seit 7. V. 3 Einl. = 5550 mgst Mesothor.
10. VI. 50 mg Mesothorium 23 Stunden.
1. VII. 12 Uhr 50 mg Mesothorium.
1. VII. $12^1/_2$ Uhr p. m. G. Z. 6 Min.
2. VII. $11^1/_2$ Uhr a. m. Einlage entfernt.
2. VII. 3 Uhr p. m. G. Z. 6 Min.

Protokoll 27. Anna K., 55 Jahre. I. Gruppe.
Seit 25. III. 5 Mesoth.-Einl. = 10110 mgst.
4. VI. 100 mg Mesothorium 23 Stunden.
7. VII. 1 Uhr p. m. G. Z. 6 Min.
8. VII. 7 Uhr p. m. 55 mg Mesothorium.
9. VII. 1 Uhr p. m. G. Z. $3^1/_2$ Min.

Protokoll 28. Kathi E., 36 Jahre. I. Gruppe.
Seit 23. V. 2 Einlagen = 5990 mgst Mesoth.
10. VI. 50 mg Mesothorium 23 Stunden lang.
9. VII. 7 Uhr p. m. G. Z. 5 Min.
9. VII. $7^1/_2$ Uhr p. m. 55 mg Mesothorium.
10. VII. 8 Uhr a. m. G. Z. $6^1/_2$ Min.
10. VII. 6 Uhr p. m. „ $4^1/_2$ „
11. VII. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
11. VII. $9^1/_2$ Uhr a. m. G. Z. 4 Min.
12. VII. 2 Uhr p. m. „ $6^1/_2$ Min.
13. VII. 3 Uhr p. m. „ 6 „

Protokoll 29. Magdalena J., 45 J. II. Gruppe.
Seit 18. V. 3 Einl. = 6090 mgst. Rad.-Mes.
14. VI. 50 mg Mesothorium 23 Stunden lang.
7. VII. 1 Uhr p. m. G. Z. 6 Min.
7. VII. $7^1/_2$ Uhr p. m. 50 mg Mesothorium.

8. VII. 12 Uhr p. m. G. Z. 5 Min.
9. VII. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt (also 37 Stunden lang Einl.).
9. VII. 10 Uhr a. m. G. Z. $3^1/_2$ Min.
10. VII. $2^1/_2$ Uhr p. m. „ $5^1/_2$ „
11. VII. 3 Uhr p. m. „ $5^1/_2$ „

Protokoll 30. Marie S., 45 Jahre. II. Gruppe.
Seit 15. III. 4 Einl. = 5670 mgst Mesothor.
3. VI. 100 mg Mesothorium.
12. VI. 9 Uhr a. m. G. Z. 6 Min.
12. VI. 10 Uhr a. m. 50 mg Mesothorium.
13. VI. 8 Uhr p. m. G. Z. $6^1/_2$ Min.

Protokoll 31. Veronika K., 50 J. II. Gruppe.
Seit 3. IV. 4 Einl. = 4665 mgst Mesothorium.
6. VI. 55 mg Mesothorium 21 Stunden.
2. VII. $11^1/_2$ Uhr a. m. G. Z. $6^1/_2$ Min.
2. VII. 12 Uhr 50 mg Mesothorium.
3. VII. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
4. VII. 2 Uhr p. m. G. Z. $5^1/_2$ Min.
5. VII. 11 Uhr a. m. „ $5^1/_2$ „

Protokoll 32. Therese H., 58 Jahre. Rezidiv.
Seit 9. XI. 13 4 Einl. = 7010 mgst Mesothor.
27. III. 50 mg Mesothorium 22 Stunden.
8. VII. 8 Uhr p. m. G. Z. $4^1/_2$ Min.
9. VII. 7 Uhr p. m. 55 mg Mesothorium.
10. VII. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
10. VII. 3 Uhr p. m. G. Z. 4 Min.
11. VII. 2 Uhr p. m. „ 6 „
12. VII. 3 Uhr p. m. „ 5 „

Protokoll 33. Klementine W., 60 J. I. Gruppe.
Seit 26. IV. 3 Einl. = 7895 mgst Mesothor.
2. VI. 110 mg Mesothorium 22 Stunden.

6. VII. 8 Uhr p. m. G. Z. 6 Min.
7. VII. 10 Uhr a. m. 50 mg Radium.
7. VII. 5 Uhr p. m. G. Z. $5^1/_2$ Min.
8. VII. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
8. VII. 1 Uhr p. m. G. Z. $6^1/_2$ Min.
9. VII. $10^1/_2$ Uhr a. m. „ 4 „

Protokoll 34. Notburga G., 60 J. I. Gruppe.
Seit 22. II. 5 Einl. = 13200 mgst Mesothor.
2. V. 110 mg Mesothorium 38 Stunden.
4. VII. 7 Uhr p. m. G. Z. $6^1/_2$ Min.
5. VII. 12 Uhr 50 mg Radium.
5. VII. 7 Uhr p. m. G. Z. 6 Min.
6. VII. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
6. VII. 11 Uhr a. m. G. Z. 7 Min.

Protokoll 35. Therese J., 38 J. II. Gruppe.
Seit 2. V. 4 Einl. = 10435 mgst Rad.-Mes.
25. VI. 50 mg Mesothorium 22 Stunden.
30. VI. 7. Uhr p. m. G. Z. $6^1/_2$ Min.
1. VII. 9 Uhr a. m. 50 mg Radium.
2. VII. 8 Uhr a. m. Einlage entfernt.
2. VII. 11 Uhr a. m. G. Z. $5^1/_2$ Min.

Protokoll 36. Anna E., 58 Jahre. I. Gruppe.
Seit 6. X. 13 7 Einl. = 9580 mgst Mesothor.
29. VI. 105 mg Mesothorium 23 Stunden.
30. VI. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
30. VI. 7 Uhr p. m. G. Z. $6^1/_2$ Min.
1. VII. 12 Uhr „ 7 „
3. VII. 12 Uhr „ $6^1/_2$ „
4. VII. 10 Uhr a. m. 50 mg Mesothorium.
4. VII. $5^1/_2$ Uhr p. m. G. Z. $8^1/_2$ Min.?
5. VII. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
5. VII. 12 Uhr G. Z. 7 Min.

Protokoll 37. Karolina S., 60 J. I. Gruppe.?
Seit 21. II. 6 Einl. = 8295 mgst Rad.-Mes.
19. V. 70 mg Mesothorium 21 Stunden.
4. VII. 7 Uhr p. m. G. Z. $5^1/_2$ Min.
8. VII. 10 Uhr a. m. 105 mg Rad.-Mes.
8. VII. 1 Uhr p. m. G. Z. 7 Min.
9. VII. 9 Uhr a. m. Einlage entfernt.
9. VII. $10^1/_2$ Uhr a. m. G. Z. 6 Min.
10. VII. 3 Uhr p. m. „ $5^1/_2$—6 Min.

Protokoll 38. Marie Sch., 44 J. II. Gruppe.
Seit 28. I. 4 Einlagen = 8530 mgst Mesoth.
6. VI. 50 mg Radium 23 Stunden.
10. VII. 5 Uhr p. m. G. Z. $4^1/_2$—5 Min.
11. VII. 7 Uhr p. m. 110 mg Mesothorium.
12. VII. 11 Uhr a. m. G. Z. $5^1/_2$ Min.
13. VII. 8 Uhr a. m. Einlage entfernt.
13. VII. 10 Uhr a. m. G. Z. 6 Min.

Protokoll 39. Elise M., 52 J. Gruppe III—IV.
3. VII. 50 mg Mesothorium 46 Stunden.
8. VII. 1 Uhr p. m. G. Z. 4 Min.
8. VII. 7 Uhr p. m. 50 mg Mesothorium.
9. VII. 7 Uhr p. m. G. Z. 4 Min.
10. VII. 9 Uhr Einlage entfernt.
10. VII. 12 Uhr p. m. G. Z. $5^1/_2$ Min.

Protokoll 40. Marie K., 51 Jahre. Gruppe III.
Seit 2. III. 6 Einl. = 1150 mgst Mesothor.
3. VI. 100 mg Mesothorium 22 Stunden.
26. VI. 9 Uhr a. m. G. Z. 6 Min.

Überblicken wir die Befunde, so fallen uns ohne weiteres zwei äußerst interessante, fast mit Regelmäßigkeit wiederkehrende Tatsachen auf. Zunächst die schon in den ersten drei Protokol-

len konstatierte Gerinnungshemmung meist zwölf Stunden nach Herausnahme der Einlage, sodann eine gewöhnlich nach 6—8 Stunden nach dem Einlegen der radioaktiven Substanzen auftretende Verkürzung der Gerinnungszeit. Die Gerinnungsverzögerung beträgt $^1/_2$—2 Minuten; ebensoviel durchschnittlich die Verkürzung der Gerinnungszeit.

Einen dritten Befund konnte ich sodann erheben, daß nämlich öfters bestrahlte Patientinnen, wenn die letzte Bestrahlung nicht allzulange zurückliegt, eine Blutgerinnungsverzögerung von ca. 1 Minute aufweisen.

Einen Unterschied der Radiumbestrahlung gegenüber der Mesothoriumbestrahlung konnte ich nicht finden.

Röntgen- und radioaktive Strahlen sind in ihren Wirkungen auf die Blutgerinnung ähnlich, wenn auch die Befunde bei der Röntgenbestrahlung nicht so eindeutig und konstant waren.

Einen deutlichen Unterschied von zum ersten Male bestrahlten Patientinnen und solchen, die schon öfters bestrahlt wurden, in der Gerinnung vor und nach der Bestrahlung sah ich nicht.

Gruppe und Alter der Patientinnen scheinen ohne Belang zu sein auf die Blutgerinnung.

Erklärungsversuch.

Da wir über den wichtigen Vorgang der Blutgerinnung, wie eingangs besprochen, immer noch nicht endgültige Klarheit besitzen, so sind natürlich alle Erklärungsversuche und Schlußfolgerungen noch rein hypothetisch.

Ein Erklärungsversuch der gefundenen Resultate im Sinne der Nolfschen Theorie ist mir nicht möglich. Nach der Fermenttheorie käme vielleicht folgende Erklärung in Betracht.

Es liegt nach unseren obigen Darlegungen über Einwirkungen der Röntgen- und radioaktiven Strahlen auf das Blutbild nahe, diese Gerinnungsveränderungen mit den Blutbildsveränderungen in Zusammenhang zu bringen. Ob nun die Veränderung in dem Blutgerinnungsprozeß nach der Bestrahlung zurückzuführen ist auf die anfängliche Vermehrung der weißen Blutkörperchen, der die in den ersten Stunden beobachtete Gerinnungsbeschleunigung entspräche und auf die später nach einigen Tagen, oftmals aber gar nicht beobachtete Leukopenie, der die Gerinnungsverzögerung entspräche, oder auf die öfters beobachtete Abnahme der Blutplättchen, ist schwer zu entscheiden. Es mußte ja dann durch Leukozyten- und Blutplättchenvermehrung oder -verminderung eine Beschleunigung bezw. Verlangsamung der Gerinnungszeit sich experimentell erreichen lassen. Versuche in dieser Richtung fielen aber nach Schlößmann negativ aus.

Man könnte sodann vielleicht an irgendein die Faktoren der Blutgerinnung schädigendes Agens denken, das durch die Strahlung erzeugt wird und sekundär auf die Gerinnung wirkt.

Wir kennen aus zahlreichen Versuchen die Tatsache, daß kleine Dosen sowohl von Röntgenstrahlen als radioaktiven Substanzen eine stimulierende Wirkung haben (die sogenannten, in der Tiefentherapie oft recht unangenehmen Reizdosen). Sollte sich die nach einigen Stunden Be-

strahlungszeit auftretende Beschleunigung der Blutgerinnung nicht auch so erklären lassen, daß wir es bis zu diesem Zeitpunkt noch mit Reizdosen zu tun haben, die spezifisch oder vielleicht auch erst sekundär im Sinne einer Fermentaktivierung auf die Thrombokinase wirken? Könnte nicht analog den obenerwähnten Versuchen von v. Damarus mit Thorium X durch größere Dosen eine Fermentschädigung, eine teilweise Zerstörung der Thrombokinase gesetzt werden und dadurch die beobachtete Gerinnungshemmung am 2. Tage nach der Bestrahlung sich erklären lassen?

Analog der Annahme von H. Schlößmann, daß das Wesen der hämophilen Gerinnungsstörung weniger in einer quantitativen Mangelhaftigkeit, auch nicht in einer qualitativen Minderwertigkeit der Thrombinbildung zu suchen sei, sondern vielmehr in einer außerordentlichen zeitlichen Verlangsamung dieses Prozesses könnte man sich die Ursache der Verlangsamung der Gerinnung in einer unter der Einwirkung der Röntgen- und radioaktiven Strahlen verlangsamten Thrombokinaseabgabe seitens der zelligen Blutelemente denken, zu denen man auch die Gefäßendothelien rechnen kann, die ja nach den Untersuchungen von Falda eine starke Schädigung unter der Strahlenwirkung erleiden.

Eine weitere Hypothese möchte ich noch aufstellen. Alexander Schmidt und seine Schüler Groth, Krüger, Jakowicki stellten auf Grund von experimentellen Injektionsversuchen mit Zellbral Fibrinferment und zymoplastischen Substanzen fest, daß das lebende Blut auf die künstlich versuchte Erhöhung seiner Gerinnbar-

keit mit einer reaktiven Herabsetzung der Gerinnbarkeit antwortet. Durch den Blutplättchen- und Gefäßendothelienzerfall bei Bestrahlung wird das Blut mit gerinnungsauslösenden Substanzen überschwemmt. Eine Menge von Gefahren (Thrombose, Embolien) drohen dem Organismus, er sucht sich zu wehren und wirft gerinnungshemmende Substanzen in die Blutbahn, das sogenannte Antithrombin. Ähnlich wie auf dem Gebiete der bakteriellen Gegenkörperbildung wird in diesen Augenblicken der Gefahr ein erheblicher Überschuß von gerinnungshemmenden Stoffen gebildet, so daß nach Bindung aller gerinnungserregenden Substanzen das Blut eine Zeitlang noch mit hemmenden Kräften überladen ist.

Also nochmals kurz: Die anfängliche Herabsetzung der Gerinnungszeit ist zu erklären durch die bei dem Zerfall der Blutelemente massenhaft gebildeten Thrombokinase, die darauf einsetzende Gerinnungshemmung, die ja bei öfters Bestrahlten wochenlang anhält, durch das in Überschuß gebildete Antithrombin.

Vielleicht tragen diese Versuche ein wenig dazu bei, uns einen kleinen Schritt näher zu bringen der Lösung zweier interessanter wichtiger Fragen über das vielumstrittene Wesen der Blutgerinnung und über die rätselhaften biologischen Wirkungen der Röntgen- und radioaktiven Strahlen.

Zum Schluß fühle ich mich noch verpflichtet, meinen tiefgefühltesten Dank Herrn Geheimrat Prof. Dr. Döderlein für die Genehmigung und die Möglichkeit meine experimentellen Arbeiten in seiner Klinik ausführen zu dürfen, auszusprechen, sowie Herrn Assistenzarzt Dr. Nürnberger für die Unterstützung bei den Versuchen.

Literatur.

Aubertin u. Beaujard: Zentralblatt für innere Medizin, Nr. 42.

Aubertin u. Delamosse: Wirkungen des Radiums auf das Blut. Deutsche med. Wochenschrift 1908 Nr. 47.

Bergell: Über Emanation. Deutsche med. Wochenschrift 1905 Nr. 35.

Bergell u. Braunstein: Über den Einfluß der Radiumsalze auf den fermentativen Eiweißabbau. Med. Klinik 1905 Nr. 13.

Bickel: Über die biologische Wirkung des Mesothoriums, Strahlwirkung und Autolyse. Berliner klin. Wochenschrift 1911.

Bickel: Über die biolog. Wirkungen des Mesothoriums, Emanationswirkung. Berliner klin. Wochenschrift Nr. 47.

Bordier-Lyon: Biochemische Wirkungen d. Strahlen, insbesondere der Röntgenstrahlen. Strahlentherapie. Bd. II.

Brill u. Zehner: Über die Wirkung von Injektionen löslicher Radiumsalze auf das Blutbild. Berliner klin. Wochenschzrift 1912 Nr. 27.

Bürcker: Archiv für die ges. Physiologie, Bd. 149. Vereinfachte Methode zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit.

v. Damarus: Weitere Beiträge zur biologischen Wirkung d. Thoriums X. Strahlentherapie. Bd. IV.

Grineff: Über die biologische Wirkung des Mesothoriums. Der Einfluß des Thoriums X auf die Gerinnung des Blutes. Strahlentherapie.

Groth: Über das Schicksal der farblosen Elemente im kreisenden Blut. Dissertation. Dorpat 1884.

Gudzent: Zur Frage d. Vergiftung mit Thorium X. Berliner klin. Wochenschrift 1912.

Gudzent: Der Einfluß von Radium auf harnsaure Salze. Deutsche med. Wochenschrift 1909.

Gudzent u. Löwenthal: Über den Einfluß der Radiumemanation auf den Purinstoffwechsel. Zeitschrift für klin. Medizin 1911, Bd. 71.

Gudzent: Chemische und biologische Versuche mit Mesothorium und seinen Zerfallsprodukten.

Gudzent: Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung von Fermenten durch radioaktive Substanzen. Strahlentherapie. Bd. IV.

Heinecke: Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Tiere. Münchner med. Wochenschrift 1903.

Heinecke: Mittlere Grenzgebiete 1904, Bd. 14.

Jakowicki: Zur physiologischen Wirkung der Bluttransfusion. Inauguraldissertation 1870.

Krüger: Zur Frage der Faserstoffgerinnung im allgemeinen usw. Zeitschr. f. Biologie, Bd. XXIV.

Lazarus: Handbuch der Radiumbiologie und Therapie.

Lewy Marg.: Radium in Biologie und Heilkunde. Strahlentherapie, Bd. I u. II.

Linser u. Helber: Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Archiv für med. Klinik 1905, Bd. 83.

London: Einwirkung der Radiumstrahlen. Berliner klin. Wochenschrift 1903 Nr. 23.

London: Weitere Untersuchungen über Radiumwirkung. Berliner klin. Wochenschr. 1905 Nr. 42.

Minnami: Über die biologische Wirkung des Mesothoriums. Wirkung der Thoriumemanation auf Verdauungsfermente und Autolyse. Berliner klin. Wochenschrift 1912 Nr. 17.

Morawitz: Die Gerinnung des Blutes. Handbuch der Biochemie 1909 Bd. 2.

Morawitz: Ergebnisse der Physiologie, 1910.

Morawitz: Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Deutsches Archiv für klin. Med. 1904.

Nolf: Revue de méd. 1909 Nr. 12.

Nolf: Arch. internat. de Physiolog. 1905, III.

v. Noorden u. Falter: Klinische Beobachtungen über physiologische und therapeutische Wirkungen großer Dosen von Radiumemanation. Med. Klin. 1911 Nr. 39.

Salle u. v. Damarus: Biologische Wirkungen d. Thorium X. Berlin. klin. Wochenschr. 1912 Nr. 43.

Schlößmann: Studien und Wesen zur Behandlung der Hämophilie. Beiträge zur klin. Chirurgie, Band 79.

Schmidt Alex.: Blutlehre. Leipzig 1892. Zentralbl. f. Physiologie, Nr. 4.

Schwarz: Über die Wirkungen der Radiumstrahlen. Archiv d. ges. Physiologie 1903, Bd. 100.

v. d. Velde: Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. 108.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Ludwig Schmitt, geboren am 30. August 1890 zu Hain (bei Aschaffenburg) als Sohn des Kgl. Forstmeisters Leo Schmitt und dessen Ehefrau Emma, geborene Dursy, besuchte das Kgl. Alte Gymnasium zu Bamberg als Zögling des Aufseesianums, das er im Jahre 1910 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Hierauf studierte er fünf Semester Medizin an der Erlangener Universität, im Sommersemester 1911 diente er sein halbes Militärjahr, im Sommer 1913 bezog er die Universität Kiel und seit Oktober 1913 die Universität München.